FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1965

THÈSE

n°

618

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Christian FERAY

né le 3 aout 1935 à Civray sur Cher (I. et L.)

—

Présentée et soutenue publiquement le :

—

LES CONDITIONS ENDOCRINIENNES DU DEVELOPPEMENT DES CANCERS DE L'ENDOMETRE.

—

Président : M. DEPARIS, Professeur

EDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTE · PARIS-Ve

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1965

THÈSE

n°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Christian FERAY

né le 3 aout 1935 à Civray sur Cher (I. et L.)

—

Présentée et soutenue publiquement le :

—

LES CONDITIONS ENDOCRINIENNES DU DEVELOPPEMENT DES CANCERS DE L'ENDOMETRE.

—

Président : M. DEPARIS, Professeur

EDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTE - PARIS-Ve

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN

15-12-1963

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Gaston CORDIER.

1er **ASSESSEUR** . . . . . } Daniel BARGETON
2e **ASSESSEUR** . . . . . } Paul CASTAIGNE

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
— —	DOGNON (A.)
— —	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Gérontologie expérimentale	N...
Histoire de la médecine et de la chirurgie	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
— —	BRICAIRE (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	DEPARIS (M.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.) / POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Pharmacologie	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	DEJOURS (P.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.) / GOUGEROT (L.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIÉ (P.)
Cliniques chirurgicales — Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
Cliniques chirurgicales — Cochin	LEGER (L.)
Cliniques chirurgicales — Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
Cliniques chirurgicales — Pitié	CORDIER (G.)
Cliniques chirurgicales — Saint-Antoine	GOSSET (J.)
Cliniques chirurgicales — Salpêtrière	SICARD (A.)
Cliniques chirurgicales — Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales — Broussais	MILLIEZ (P.)
Cliniques médicales — Broussais	LENÈGRE (J.)
Cliniques médicales — Cochin	BROUET (G.)
Cliniques médicales — Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
Cliniques médicales — Lariboisière	SÈZE (S. de)
Cliniques médicales — Pitié	DREYFUS (G.)
Cliniques médicales — Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
Cliniques médicales — Saint-Antoine	BOUDIN (G.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
— — (Cochin)	OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	N...
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique	PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale	DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F.)
Séméiologie traumatique et orthopédique	JUDET (R.)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	N...

b) Professeurs à titre personnel :

Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine	AZERAD (E.)
Médecine	BOUR (H.)
Médecine	LAMBLING (A.)
Médecine	LHERMITTE (F.)
Médecine	PEQUIGNOT (H.)
Médecine	PERRAULT (M.)
Médecine	SIGUIER (F.)
Médecine	WORMS (R.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAITRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) GILLOT (C.) HUREAU (J.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. ABELANET (R.) CHOMETTE (G.) GOUYGOU (Ch.), pr. s. ch. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	N. du BOUCHET (Mme) KERN (E.) VOURC'H (G.)
Bacteriologie	BARBIER (P.) pr. s. ch. CHRISTOL (D.) DAGUET (G.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	BAULIEU Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) pr. s. ch. CORNILLOT (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) JEROME (H.) KRUH (J.) LEGRAND (J.-Cl.) NORDMANN (J.)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Biologie médicale	BENHAMOU (J.-P.) BOIVIN (P.) HARTMANN (L.) pr. s. ch.
Carcinologie	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)
Cardiologie	HATT (P.-Y.)
Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.) HEWITT (J.) TOURAINE (R.)
Electro-Radiologie	HEITZ (F.) m. conf. LEDOUX-LEBARD (G.)
Embryologie	ROUX (Ch.)
Hématologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)
Histologie	COUJARD (R.), pr. s. ch. DA LAGE MAROIS (M.) RACADOT (J.) SCHRAMM (B.)

	MM.
Hydrologie	BESANÇON (F.) CORNET (A.)
Hygiène	BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.) ROUSSEL (A.) SAPIN-JALOUSTRE (H.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.) LISSAC (J.) RAPIN (M.)
Maladies métaboliques	ANTOINE (B.) CROSNIER (J.) RICHET (G.) SEBAOUN (J.)
Médecine légale	BOURGUIGNON (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.)
Neuro-Psychiatrie	GAMBIER (J.) CATHALA (H.) ESCOUROLLE (R.) GAUTIER (J.-Cl.) LAPRESLE (J.) LEREBOULLET (J.) PICHOT (P.) TARDIEU (G.)
Obstétrique	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) LEWIN (D.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) TCHOBROUTSKY (Mme C.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	AUVERT (Mme B.) BRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) FONTAINE (Mme M.) SARAUX (H.)
Orthopédie	DUPARC (J.) MAURER (P.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.) SERGENT (H.)
Parasitologie	GOLVAN (Y.) HO THI SANG (Mlle) LAPIERRE (J.)

	MM.
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.)
	BINET (J.-P.)
	BLONDEAU (Ph.)
	CERBONNET (G.)
	CHATELIN (C.-L.)
	DAUTRY (P.)
	DEMIRLEAU
	DUBOST (Cl.)
	FAUREL (J.)
	FLABEAU (F.)
	GALEY (J.-J.)
	GARBAY (M.)
	GARNIER (H.)
	GAUDART-d'ALLAINES (Cl. de)
	GERMAIN (A.)
	LATASTE (J.)
	LOYGUE (J.)
	MAILLARD (J.-N.)
	MERCADIER (M.)
	NATALI (J.)
	PELLERIN (D.)
	PERROTIN (J.)
	PREMONT (M.)
	ROBERT (H.)
	THOMERET (G.)
	VAYSSE (J.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	BERTHAUX (P.)
	COTTENOT (Fr.)
	LŒPER (J.) Pr. s. ch.
	MAURICE (J.)
	MIKOL (Cl.)
	PAUPE (J.-R.)
Pathologie médicale	ACAR (J.)
	AUQUIER (L.)
	AUSSANNAIRE (M.)
	BEAUMONT (J.-L.)
	BERNIER (J.-J.)
	BOUVIER (J.)
	BOUVRAIN (Y.)
	BRISSAUD (H.)
	BROCARD (H.)
	BUGE (A.)
	CANIVET (J.)
	CARLOTTI (J.)
	CATINAT (J.)
	CHRÉTIEN (J.)
	CLOAREC (M.)
	COBLENTZ (B.)
	CONTAMIN (F.)
	COURY (C.)
	DEBRAY (J.)
	ÉTIENNE (J.-P.)
	FREZAL (J.)
	FRITEL (D.)
	FUNCK-BRENTANO (J.-L.)
	GRIVAUX (M.)
	HAZARD (J.)
	HENNEQUET (A.)
	HIMBERT (J.)
	HOUSSET (E.)
	LAGRUE (G.)
	LESOBRE (R.)
	LEVEQUE (B.)
	MACREZ (C.)
	MOREAU (L.)
	NENNA (A.)
	NICK (J.)
	POULET (J.)
	ROYER (P.)
	TCHERDAKOFF (Ph.)
	THIBAULT (Ph.)
	TOURNEUR (R.)
	VILLIAUMEY (J.)
	WOLFROMM (R.)

	MM.
Pédiatrie-Puériculture	ALAGILLE (D.)
	ALISON (J.)
	CANLORBE (P.)
	GORIN (R.)
	LAFOURCADE (J.)
	LEPERCQ (G.)
	LESTRADET (H.)
	MALLET (R.)
	MANDE (R.)
	MINKOWSKY (A.)
	MOZZICONACCI (P.)
	POLONOVSKI (C.)
	REY (J.)
	RIBIERRE (M.)
	ROSSIER (A.)
	VIALATTE (J.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.)
	LECHAT (P.)
Physiologie	BARRES (G.)
	DURAND (J.)
	GIRARD (Fr.) m. conf.
	HUGELIN (A.)
	LAURENT (D.)
	SCHERRER (J.) pr. s. ch.
	VASSEUR (B.)
Physique médicale	CHANTEUR (J.)
	COURSAGET (J.)
	GREMY (F.) m. conf.
	MILHAUD (G.)
	PAGÈS (J.-Cl.)
	PELLERIN (P.)
	ROUCAYROL (J.-C. pr. s. ch.
	TUBIANA(M.) m.conf.
Pneumo phtisiologie	DECROIX (G.)
	ISRAEL (L.)
	MEYER (A.)
	RENAULT (P.)
	SORS (Ch.)
Psychiatrie infantile	DENIKER (P.)
	DUCHE (D.)
	FLAVIGNY (H.)
Radiologie médicale	DUBOST (J.)
	LEFEBVRE (J.)
	MICHEL (J.-R.)
Rhumatologie	MASSIAS (P.)
Stomatologie	CAUHEPE (J.)
	CERNEA (P.)
	CHAPUT (Mme A.) m. c. agr.
	CREPY (Cl.)
	FLEURY (R.)
	GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)
	FOUET (P.)
	LABET (R.)
	MARCHE (J.)
Urologie	AUVERT (J.)
	MOULONGUET (A.)
	QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale	VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.) MORIN (P.)
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie . . . . . HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.

Pathologie chirurgicale . . . . . RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. - CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE : BOLTANSKI (E.), LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté . . . . . M. LENA (J.)

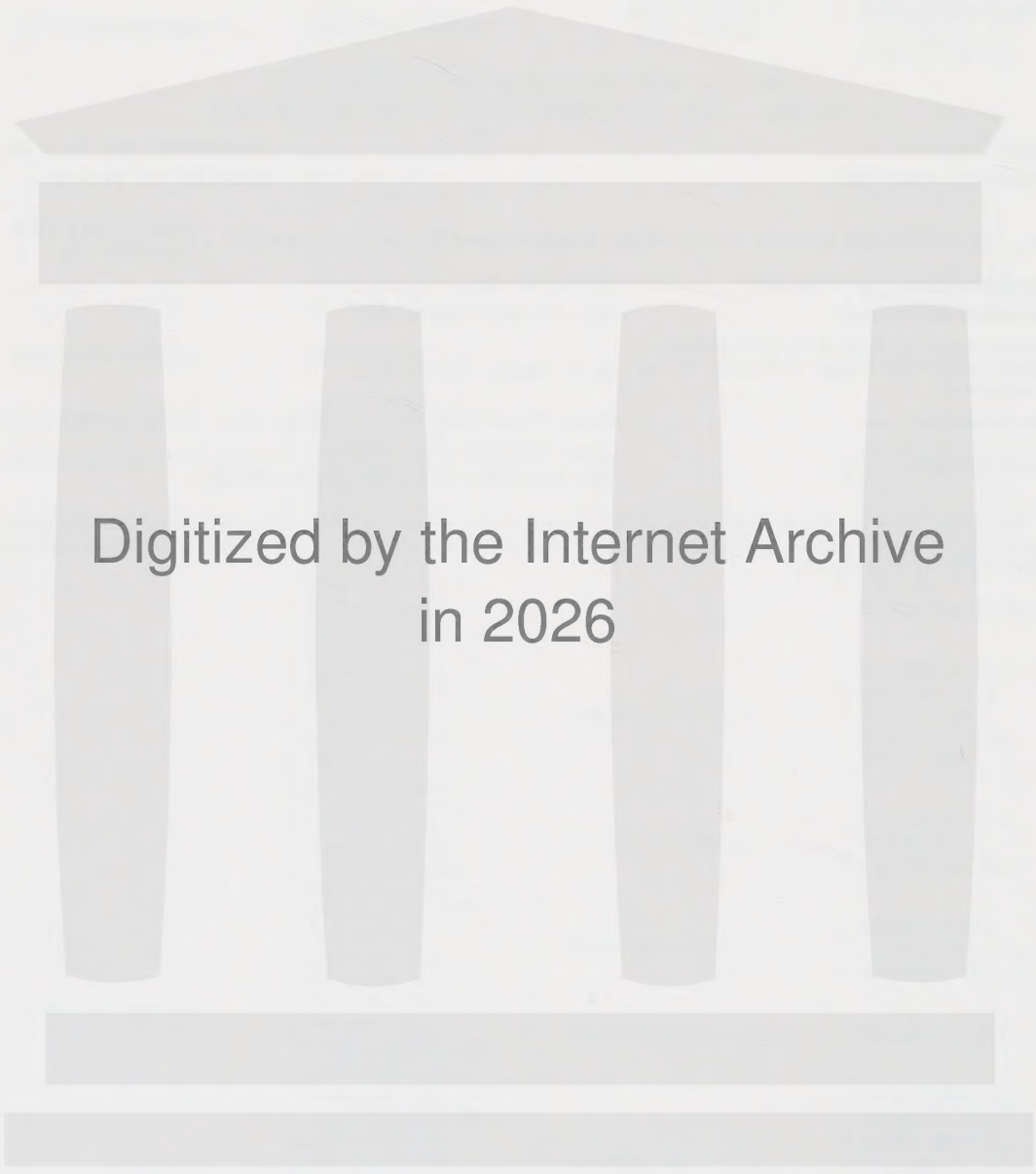
Conseiller administratif . . . . . Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur en Chef de la Bibliothèque . / Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine . . . . . M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateurs . . . . . Mlles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Bibliothécaires . . . . . Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlle LAURENT (H.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41534917_0039

A ma femme

A mes parents

A mes amis.

A Monsieur le Professeur DEPARIS

Qui a bien voulu accepter de présider
notre thèse.

A Monsieur le Docteur MONSAINGEON

Chef de service

Chirurgien des Hôpitaux

Qui nous a aimablement guidé dans ce travail.

Grâce aux documents de la littérature et à ceux qui ont été recueillis à l'Hôpital Paul Brousse sur 22 observations, on étudiera successivement :

1°) L'état des fonctions ovariennes

- cancer et hyper-oestrogénie exo et endogène
- cancer et hypooestrogénie
- cancer et fonction lutéale.

2°) Le cancer de l'endomètre et l'état des fonctions surrénaliennes

3°) Le cancer et fonctionnement diencéphalo hypophysaire

4°) Cancer et fonctions hépatiques.

Ensuite, une synthèse critique et une courte conclusion termineront cette étude.

oOo

I.- CANCER DE L'ENDOMETRE ET FONCTIONS OVARIENNES

I.- CANCER ET HYPEROESTROGENIE VRAIE OU PROBABLE :

Existe-t-il une relation entre ces deux facteurs ?

A - Oestrogènes d'origine exogène

- Les faits :

1 - Chez la femme

- Les traitements par les oestrogènes ont souvent été accusés de créer au moins des conditions favorables au développement de cancers en particulier de cancers génitaux et mammaires : c'est là un problème capital rendu difficile par la variété des circonstances où le traitement est entrepris et par la diversité de ses modalités (notons qu'Albright affirmait qu'un traitement bien conduit à doses physiologiques et cycliques n'était jamais dangereux).

- Ce problème a bien été étudié en France par A. NETTER, LAMBERT et GORINS.

- GUSBERG pense à propos de 5 cas de cancer de l'endomètre survenus après administration d'oestrogènes à fortes doses qu'il y a relation entre cette hormonothérapie et le cancer.

- SPEERT, parmi la totalité des cancers du corps de l'utérus,

trouve 12,5 % de femmes ayant subi une thérapeutique oestrogénique prolongée souvent supérieure à 2 ans.

- MOLLINIER cite les cas de divers auteurs étrangers RIEHM, WALZ, NEMECSKAY.

- Fremont SMITH décrit un cas de cancer du corps utérin chez une femme traitée pendant 8 ans de façon continue :

  . au bout de 5 ans : hyperplasie glandulaire
  . au bout de 8 ans : cancer.

- BOUTSELIS et BAIR sur 269 cas trouvent 11,5 % de cas avec hormonothérapie (en général oestrogénothérapie).

- BOUCCARA et MERGER, sur 100 cas de cancers de l'endomètre notent la prise d'oestrogènes 3 fois (à petites doses) dans le mois précédant le diagnostic.

- PHILIPPE et ISIDOR : 1 cancer chez une femme de 51 ans ayant reçu 42 mg de benzogynoestryl en 7 ans.

- Nous-mêmes nous ne relevons aucun cas démonstratif : dans notre série une seule fois il y a eu oestrogénothérapie mais peu prolongée (sur un total de 22 cas).

Tout ceci n'est pas vraiment démonstratif, en fait, car il faudrait :

1°) Connaître le pourcentage exact de femmes développant un cancer parmi toutes celles qui sont traitées par oestrogènes et,

2°) Comparer ce pourcentage à celui d'une population globale.

3°) Enfin, il faudrait être certain qu'avant le traitement hormonal la muqueuse était normale ou au moins non néoplasique.

4°) Il faudrait aussi connaître les modalités du traitement,

- continu ou
- discontinu
- doses, etc...

2 - Chez l'animal d'expérience

- Il est certain que de nombreux auteurs ont prouvé l'étroite relation de cause à effet entre l'administration massive d'oestrogènes, surtout de façon continue et la survenue de cancers.

- Ceci a été démontré pour le cancer mammaire :

. LACCASAGNE, en 1932, montre l'action cancérigène de la folliculine et d'oestrogènes de synthèse :

- chez des lignées de souris prédisposées
- et chez des lignées non prédisposées.

. D'autre part, la castration chez la souris abaisse le taux de cancer dans les lignées prédisposées de 95 à 9 %.

- Mais le cancer de l'endomètre est plus difficile à étudier, à obtenir :

. ENGLE et SMITH (1935) par oestrogénothérapie prolongée chez le singe ne produisent pas de cancer de l'endomètre.

. LACCASSAGNE (1936) ne peut pas produire de vrais cancers de l'utérus par les oestrogènes chez la souris.

. LIPSCHUTZ VARGAS et coll. ont en 1940 étudié le rôle des oestrogènes dans la croissance épithéliale atypique de la muqueuse utérine du cobaye. Mais surtout MEISSNER SOMMERS et SHERMAN ont montré en 1957 que lesoestrogènes pouvaient réellement être la cause de cancers de l'endomètre chez la lapine. Voici, leurs résultats alors qu'ils recherchaient un rapport éventuel entre cancer et diabète :

- 72 lapines de 3,19 kg de poids moyen sont utilisées : 200 à 250 mg/Kg d'alloxane sont injectés I.V. 23 meurent - les autres sont traitées par insuline et dipalmitate de diethyl stilboestrol, 1 injection I.M. tous les 21 jours - Total de 75 mg.

- Résultats concernant le cancer de l'endomètre : 6 cancers

furent découverts après 315 à 616 jours d'observation, par sacrifice ou autopsie post-mortem ; l'un était accompagné de métastases.

Traitement	Total	Cancers de l'endomètre
Allox. + oestr I.M.	11	4
Allox. seule	20	0
Gr. témoin	10	0
Oestrogènes seuls	7	2
Total	48	6

- Les conclusions et commentaires :

Le mécanisme d'action reste à discuter ; cependant l'expérience de MEISSNER et coll. est très étonnante ; on peut noter que les auteurs (sans idée préconçue concernant le déterminisme du cancer puisque tel n'était pas le but de leur étude) ont supprimé l'ovulation deslapines par l'absence du mâle ;il y a donc là :

. hyperoestrogénie exogène, certes,
. mais surtout, déséquilibre oestrogénolutéal à l'avantage des oestrogènes (que ce soit seulement des radicaux, ou non, qui soient inducteurs du cancer).

B - Oestrogènes d'origine endogène et cancer de l'endomètre

1 - A l'heure actuelle, on pense pouvoir démontrer l'hyper-production oestrogénique de différentes façons :

- par les dosages biologiques
- par les preuves cytohistologiques au niveau :

. du vagin

. de l'endomètre

. du myomètre

. des ovaires

- par des preuves cliniques éventuellement (mais c'est plus délicat en l'absence de tumeurs féminisantes).

1°) Les dosages biologiques

- Les faits

. les taux hormonaux sont les suivants :

= femme normale non gravide : par 24 heures, 20 à 30γ selon la phase du cycle (1/2 d'oestriol - 1/3 d'oestrone - 1/16 d'oestradiol).

= d'une façon plus générale par la méthode de JAYLE basée sur la réaction de KOBER, les chiffres normaux sont :

- de 30 à 80γ pendant la vie génitale active (vie reproductive des anglo-saxons)
- inférieur à 50γ après la ménopause.

. BRET, en 1955, puis son élève MOLINIER, en 1955 et 1956, ont publié les résultats de dosages des femmes atteintes de cancers génitaux et mammaires ; dans 5 cas de dosages au cours de cancers du corps les résultats sont les suivants :

Age	Age de la ménopause	Phénolstéroïdes γ	Type histologique du cancer
51	50	183	épi cylindrique
72	45	280	adénome malin
53	48	420	épi-cyl. glandulaire
45		40	état pré-néoplas.
34		95 à 460 (plusieurs dosages)	épi-malpighien

- Conclusions et commentaires

Il est évident qu'on ne peut pas conclure sur l'origine de ces stéroïdes ni sur leur mode d'action mais l'hyperoestrogénie ou plutôt l'hyper phénolstéroïdurie est frappante par comparaison aux taux normaux (c'est-à-dire moins de 80γ/24h. après la ménopause).

2°) Les preuves cyto-histologiques de l'hyperoestrogénie au cours des cancers du corps utérin : nous étudierons,

- d'abord les récepteurs génitaux : preuves indirectes
- puis les producteurs ovariens : preuves directes.

I - Les preuves indirectes : récepteurs vaginal et utérin

A / L'état du récepteur vaginal d'après les frottis vaginaux

Les cellules traduisant l'imprégnation oestrogénique sont les cellules superficielles acidophiles et caryopicnotiques : pour PUNDEL, il y aurait hyperoestrogénie si on a sur la courbe des F.V. faits au cours du cycle, soit 4 pics supérieurs à 40 % soit 1 pic supérieur à 70 %.

VARANGOT en 1954, sur des F.V. de dépistage faits en série sur des milliers de femmes trouve 37 cas de cancer endométrial ; il compare ces cas à un groupe témoin de 89 femmes ménopausées sans cancer :

Total : 89			Total : 37	
96,5 %	41,5 %	Atrophie	21 %	35 %
	55 %	1 à 30 % de picnose	13,5 %	
3,5 %	3,5 %	30 à 60% de picnose	27 %	65 %
	0 %	plus de 60% de picnose	38 %	

Là, les conclusions sont inscrites sur le tableau : les F.V. sont beaucoup plus fréquemment de type oestrogénique chez les femmes cancéreuses que chez les femmes saines ;

en fait, il faut surtout retenir la conclusion très prudente de VARANGOT : "il semble bien que l'on puisse admettre que chez beaucoup de femmes ménopausées il y a dans l'organisme, production d'une substance qui détermine au niveau du vagin des effets analogues à ceux des oestrogènes".
M. MAYER décrivant l'association d'un thécome et d'un adénocarcinome du corps utérin chez une femme de 62 ans ménopausée depuis 6 ans, trouve sur les F.V.

	Avant l'intervention	Après
Index acidophile	80 %	5 %
Cell. caryo-picnotiques	85 %	0 %
Spineuses superficielles	0 %	0 %
Spineuses profondes	0 %	23 %
Basales	15 %	77 %

D'autres auteurs trouvent des F.V. de type oestrogénique au cours des cancers corporéaux : en particulier BONNEAU et MARTIN LAVAL.

B / <u>L'état de l'endomètre</u> : il peut être étudié :

- par biopsie endo-utérine pratiquée par aspiration (technique de NOVAK) ou par curettage sous anesthésie générale ;
- ou sur les pièces opératoires : la méthode est alors plus précise ;
- cette étude doit comporter celle des rapports variables qui existent entre cancer et hyperplasie simple adénomateuse ou glandulo-kystique et entre cancer et adénomyose ; ces problèmes ont passionné de nombreux auteurs.

1.- <u>L'hyperplasie simple, glandulo-kystique (H.G.K.) ou adénomateuse</u> :

- Selon KOTTMEIER, l'H.G.K. "en fromage de gruyère" avec prolifération de l'épithélium glandulaire et du stroma est le signe d'une hyper-oestrogénie notable. La plupart des auteurs français, anglo-saxons et allemands sont d'accord sur ce point.

- Au contraire, pour ces auteurs l'hyperplasie où il existe surtout un stroma dense et ferme, riche en fibres collagènes avec des vaisseaux aux parois épaissies, suggère une activité oestrogénique faible.

- CYRILL et MARCUS classent les hyperplasies en 2 groupes différents :

  a) Hyperplasie adénomateuse : bourgeons saillant hors de la glande, dans le stroma avec de fréquentes protusions de cellules pseudo stratifiées dans la lumière cellulaire.

  b) Hyperplasie kystique : disparité dans la taille des glandes avec de petites glandes kystiques dispersées parmi de grosses glandes dilatées ; ceci correspond en fait à l'H.G.K. ; ces 2 types sont réunis par l'existence de certains traits communs : augmentation du nombre et de l'activité des éléments glandulaires et du stroma.

  Ces auteurs englobent ces 2 types dans leur étude des rapports entre hyperplasie, adénomyose et cancer du corps utérin. Les résultats concernant ces rapports sont variables. BAKER en 1904, notait un rapport d'association entre hyperplasie et cancer ; TAYLOR, en 1932, NOVAK et YUI en 1936, également ; plus récemment KOTTMEIER, trouve une H.G.K. chez 5 femmes sur 508 ménopausées porteuses de cancer du corps. 91 avaient une hyperplasie à stroma ferme et dense, au contraire. KAUFMAN trouve 0 % ; HERTIG et SOMMERS ont 50 % de cancers du corps associés

à une H.G.K. ; ANTOINE 20 % RODDICK et GREENE ont des résultats moins convergents que ces deux derniers auteurs :

	Cancer (40 sujets)	Témoins (42 sujets)
Atrophie	19	31
Hyperplasie	4	3

R. SCHRODER sur 3.295 cas personnels d'hyperplasie typique relevés entre 1937 et 1952, trouve seulement 10 cas de cancers vrais soit 0,31 % et en tout 1,4 de cas suspects de pouvoir développer un cancer ; l'auteur doute donc des relations entre hyperplasie et cancer. On le comprend aisément.

G. CHOMETTE à P. Brousse, sur 21 cancers, trouve environ 27 % d'hyperplasies. Il existe 6 hyperplasies endométriales dont 1 seule glandulo-kystique, les autres étant adénomateuses.

Conclusions et commentaires :

1) Tous ces résultats divergent donc, mais la comparaison des statistiques est difficile vus les critères de l' hyperplasie.

2) La signification hormonale (hyper ou hypo-oestrogénie) de l'hyperplasie est plus ou moins facile à déterminer. Si l'H.G.K. qui accompagne si fréquemment les folliculomes (cf. thèse de VARANGOT), correspond à un état d'hyperoestrogénie typique, il n'en est pas de même pour les autres hyperplasies.

2.- L'adénomyose ou endométriose du corps utérin pose des problèmes un peu différents ; certes l'étude de ces lésions ici est discutable puisque la pathogénie de

l'endométriose est mal connue surtout du point de vue hormonal.

- Quelques faits sont certains cependant :

a) Ces foyers ectopiques subissent parfois les stimulations hormonales du cycle menstruel.

b) Les hormones mâles et les progestatifs surtout améliorent souvent les malades porteuses de telles lésions ; ces hormones agissent elles par une action propre, par un de leurs dérivés métaboliques ou par un effet "anti-oestrogènes"? On ne le sait pas exactement.

Certains auteurs ont pu parfois trouver une relation étroite entre la présence d'endométriose utérine et la survenue parallèle ou ultérieure de cancer de l'endomètre ; il faut donc essayer de répondre à ces questions :

1) Dans quelle mesure ces deux lésions surviennent-elles chez le même sujet ?

2) Y-a-t-il un point commun dans leur déterminisme hormonal éventuel ?

- GUSBERG et collaborateurs trouvent (sur 100 cas) 3 % de cancers coexistants, 2 % de cancers développés ultérieurement, 5 % de cancers "in"situ coexistants, 10 % de cas où le diagnostic histologique douteux est tel qu'un cancer soit susceptible de se développer. JOHNSON et RODDICK, sur 100 cancers ont 16 % d'adénomyose ; par comparaison, sur 100 cas d'hystérectomies pour lésions bénignes 28 % d'adénomyose ; ils relèvent dans la littérature les résultats suivants :

		Hystérectomie pour	
	Toute cause	Cancer	Toutes causes sauf cancer
	% d'adénomyose	% d'adénomyose	% d'adénomyose
HUNTERS	28 %		
DREYFUS	8 %		
TAYLOR		8 %	
FAKLUND		9 %	16 %
GIAMMALVA		33 %	18 %

On ne peut donc pas sur ces résultats dire qu'il y ait un rapport évident. G. CHOMETTE à P. Brousse trouve 5 % d'adénomyose soit 1 cas sur 19.

CYRIL et MARCUS, à l'opposé comparent 100 sujets témoins et 100 cancers et décèlent 39 % d'adénomyose chez les premiers et 60 % chez les seconds ; on peut conclure là qu'un facteur étiologique commun est susceptible d'exister ; mais on ne peut pas préciser s'il est de nature hormonale ; nos cas personnels ne sont pas assez nombreux pour juger de ce facteur.

C / Le récepteur musculaire : le myomètre

On admet d'après les données expérimentales (injections d'oestrogènes à des animaux) et cliniques que les léiomyomes utérins sont liés au moins partiellement à une hyperoestrogénie ; la fréquence d'association cancer + myome est variable mais elle est toujours relativement élevée :

KOTTMEIER	37 %
BOUCCARA MERGER	32 %
JOHNSON et HAYNES	38,8 %
SERMENT	20 %

RICHARD	12 %
BOUTSELIS	12 %
A Paul BROUSSE	14 %

Le facteur étiologique commun semble être alors un excès d'oestrogènes, au moins relatif.

II - Preuves cyto-histologiques directes de l'hyperoestrogénie (Etude du tissu ovarien producteur).

Différents états histologiques de l'ovaire ont été rendus responsables de la production directe ou indirecte de stéroïdes de type oestrogénique ; ils sont plus ou moins discutables ; ce sont l'hyperplasie simple du stroma, les tumeurs productrices d'oestrogènes, les hyperplasies des cellules hilaires de l'ovaire.

Avant d'étudier ces aspects de l'histologie ovarienne une double remarque s'impose :

1°) Il existe des hyperproductions relatives d'oestrogènes chez certaines femmes où la fonction lutéale ne vient pas contrebalancer la fonction folliculaire, mais nous les étudierons avec les facteurs progestatifs ;

2°) La discussion de l'hyperplasie hilaire de l'ovaire est difficile à aborder car le diagnostic et la physiopathologie en sont mal connus. Nous les aborderons cependant ici avec les autres hyperplasies tissulaires ovariennes.

A / L'hyperplasie non tumorale du stroma ovarien

Les critères sont bien définis depuis WOLL et HERTIG, SMITH et JOHNSON (1948) : corticale dense, cellules du stroma groupées en faisceaux, noyaux plutôt bombés, ovales avec chromatine groupée en larges granules, fibrilles réticulaires aisément reconnaissables, collagène rare ; à l'opposé, lorsque ce processus régresse, il y a parallèlement réduction de la taille des noyaux, augmentation des amas de collagène, apparition de gra-

nulomes corticaux.

Les faits :

JONES et BREWER, en 1941, étudient l'endomètre et l'ovaire chez 68 femmes atteintes de cancer de l'endomètre et ne trouvent pas de preuves de stimulation oestrogénique dans les portions non cancéreuses de l'endomètre, ni de transformations ovariennes ; SMITH, JOHNSON et HERTIG, en 1942, étudient 180 ovaires chez des femmes atteintes de cancer de l'endomètre, il existe 80 % d'hyperactivité des cellules thecales.

WOLL et HERTIG, en 1948, décèlent 84 % d'hyperplasie chez 331 sujets cancéreux et 44 % chez 307 sujets témoins d'âge égal ; NOVAK et MOHLER comparent 63 cancers et 48 témoins en 1953 : 54 % d'hyperplasie nette chez des sujets atteints de cancer ; 21 % chez les témoins ; SHIPPEL, en 1955, discute cette hyperplasie et ne conclut pas au rapport entre hyperplasie et cancer ; MAC KAY, trouve une hyperplasie du stroma cortical dans 88 % des cancers de l'endomètre (331 cas) et seulement 44 % dans un groupe témoin de 307 cas. RODDICK et GREENE, en 1957, étudient 40 cancers de l'endomètre et 42 sujets témoins, autopsie avec prélèvement frais ; ils trouvent des chiffres voisins dans chacun des 2 groupes et concluent qu'il n'y a pas de différences évidentes entre l'ovaire de la femme saine et celui de la femme atteinte de cancer de l'endomètre ; à Paul Brousse, G. CHOMETTE trouve 10 cas sur 17 soit 58 % où il y a hyperplasie du stroma ovarien.

Conclusions et commentaires

Il est bien certain que les dosages biologiques et les autres explorations endocriniennes devraient être faites si on voulait accorder une signification valable à cette hyperplasie ; NOVAK, dit justement qu'il n'a pas été

démontré que l'hyperplasie ovarienne est une source importante d'oestrogènes.

B / Les tumeurs ovariennes productrices d'oestrogènes

La classification des tumeurs ovariennes hormono-sécrétantes est très variable, les plus caractéristiques sont les tumeurs dérivées des cordons médullaires ou du mésenchyme ovarien associées à des signes cliniques et biologiques d'hyperoestrogénie, tumeur de la granulosa, folliculomes, thécomes (le mésenchyme féminisant peut englober toutes ces tumeurs) ; au point de vue histologique, de petites cellules polyhedriques ou arrondies ressemblant fortement à celles de la granulosa normale forment le parenchyme tumoral ; ces cellules sont séparées par des travées de stroma ovarien ; on peut observer des cellules dégénérées formant des vacuoles dans le parenchyme : Corps de Call Exner de la granulosa normale ; jamais, on ne trouve de vrais ovocytes.

Beaucoup de variétés tumorales existent : micro, microkystiques, folliculomes lipidiques de Lecene, type diffus, tubulaire, trabéculaire, papillomateux, thecomes (zones hyalines, cellules allongées riches en lipides).

Les faits :

SCHRODER, en 1922, décrit le ler l'association d'un cancer de l'endomètre et d'un folliculome ; VARANGOT en 1937, signale aussi la possibilité de cancer de l'endomètre associé. SELYE, dans son encyclopédie sur les tumeurs ovariennes cite 30 cas de folliculomes dont 2 avec cancer de l'endomètre ayant respectivement 70 ans (4, 5 ans de survie après traitement chirurgical) et 59 ans (7 ans de survie).

INGRAM et NOVAK, en 1951, totalisent 4 cas entre 1920 et 1949.

GREENE revoit la littérature et note 67 cas en 1949,

(24 tumeurs de la granulosa - 31 tumeurs thécales - 2 tumeurs mixtes - 10 tumeurs de diagnostic incertain). 30 cas complets sont retenus dont l'âge varie entre 34 et 83 ans.

ENGE, en 1953, sur 753 tumeurs ovariennes féminisantes trouve 25 cancers de l'endomètre et pense qu'il n'y a pas de rapport.

LARSON, en 1953, étudie 919 tumeurs de la granulosa ou de la thèque et trouve 10,3 % de cancers de l'endomètre.

ROY CAMILLE et SOUDET, en 1956, publient un cas de tumeur de la granulosa associé à 1 cancer du corps. GREENE, en 1957, sur 289 cas du Registre de la tumeur ovarienne trouve 56 cas où ovaires et endomètre ont pu être bien étudiés. Il y a parmi ceux-ci 13 cas de cancers associés, soit à un thécome(8 cas), soit à une tumeur de la granulosa (5 cas). Une malade avait 33 ans.

J.W. GREENE, en 1961, publie une association de cancer endométrial adenomyose et tumeur ovarienne sécrétante.

KURTH et FRACHTMAN, décrivent un cas chez une femme de 76 ans, ménopausée depuis 23 ans, chez laquelle existent aussi fibromes et hyperplasie de l'endomètre.

De nombreux autres auteurs ont décrit des cas analogues GUSBERG cite un cas sur 9 tumeurs, Hodgson, DOKERTY, MUSSEY, 8 cancers sur 62 tumeurs.

PORTER et BRAMBALL citent 1 thécome associé à 1 cancer DOCKERTY et Mc CARTY, décrivent 1 cancer sur 10 thécomes, INGRAM et NOVAK, décrivent 54 cas d'association dont 28 sont des thécomes et 22 des tumeurs de la granulosa ; HERTIG trouve 18 à 20 % de tumeurs de la granulosa associées à un cancer de l'endomètre.

M. MAYER, en 1955, publie un cancer du corps associé

à 1 thécome ; citons enfin à part, l'observation de G. STOHR qui mériterait des commentaires : une femme de 41 ans a une tumeur de la granulosa de l'ovaire et un cancer de l'endomètre prouvé par curettage ; elle est traitée par castration G. uniquement (ovaire droit et utérus sont laissés en place). Résultats : règles normales 1 mois après ; endomètre (curettage) normal 2 mois après ; 5 ans après, vie toujours normale.

Conclusions : Tous ces faits tendent à démontrer l'oestrogèno-dépendance du cancer de l'endomètre.

C / Les hyperplasies du hile ovarien et le cancer de l'endomètre.

La présence de cellules hilaires est discutée ; ces cellules portent des noms variés, mais elles seraient identiques aux cellules de BERGER ou à des cellules de SERTOLI ; il semble que leur aspect rappelle plus souvent les cellules de LEYDIG du testicule ; le noyau est riche en chromatine ; il contient 1 ou 2 nucléoles : le cytoplasme périnucléaire est très éosinophile ; il est plus clair en périphérie ; il contient des vacuoles remplies de lipides et parfois de cristaux de REINKE.

Selon SHERMAN et coll. elles seraient groupées en larges amas ou longs cordons cellulaires parfois même assez gros pour être considérés comme des adénomes ; on admet actuellement qu'elles peuvent être productrices d'oestrogènes ; leur fréquence est appréciée de façon variable : en effet, pour les découvrir, il semble qu'il faille y penser tout spécialement et les rechercher par des coupes multiples intéressant obligatoirement le hile de l'ovaire.

SHERMAN étudie 165 cancers et retient 133 cas où les coupes intéressent le hile ovarien ; il trouve de 81,9 % à 100 % de cellules LEYDIG lorsqu'il y a cancer endo-

métrial ; dans le groupe témoin, avant la ménopause il y a 16,3 % de cas où il y a présence de cellules de LEYDIG, et après la ménopause de 23 à 58 % ; ces cellules sont donc nettement plus fréquentes chez les cancéreuses (cancer de l'endomètre).

SOMMERS et MEISSNER trouvent 2 hyperplasies hilaires sur 38 cancers :

Dans notre étude ; aucun cas.

Conclusions et commentaires

Les critères cyto-histologiques et la compréhension physio-pathologique de ces amas cellulaires prêtent à discussion ; parfois ces amas cellulaires forment de véritables tumeurs masculinisantes ; cependant, il est admis que les cellules de Leydig de l'ovaire sont aussi oestrogéno-productrices ; le mode d'action est discuté : agissent-elles en produisant directement des produits inducteurs de cancers endométriaux ? L'action se fait-elle sentir indirectement par hyperproduction d'hormone hypophysaire stimulante de type L/H ? dans cette hypothèse, celle-ci n'atteindrait plus l'organe cible habituel (le follicule disparu avec la ménopause) mais elle irait stimuler des reliquats anormaux de cellules de Leydig.

SHERMAN et coll. vont même jusqu'à émettre l'hypothèse d'une déviation métabolique dans le fonctionnement biochimique des cellules de Leydig pour expliquer la carcinogénèse secondaire.

II.- LES RELATIONS ENTRE LE CANCER DE L'ENDOMETRE ET LES CAS D'HYPO-OESTROGENIE

(vraie ou probable), ne peuvent pas être démontrées à l'opposé des faits précédents.

A / Les récepteurs vaginal et utérin montrent moins fréquemment une hypo-

imprégnation oestrogénique qu'une hyper imprégnation lorsqu'il existé un cancer endométrial.

B / Les tissus hormono-producteurs : peu d'auteurs ont montré la coexistence d'atrophie ovarienne et de cancer de l'endomètre ;

1°) Seuls GREENE et RODDICK, en comparant les ovaires de la femme saine, et ceux de la femme atteinte de cancer, ont conclu à l'absence de différence ; mais ils n'ont pas conclu à l'absence d'activité sécrétoire.

2°) Cancers de l'endomètre après castration :

- Les faits :

. Dans le cadre du même chapitre, lorsqu'il y a eu castration radiothérapique ou chirurgicale, la survenue ou non de cancers de l'endomètre peut avoir une signification hormonale intéressante.

. Castration chirurgicale

CIANFRANI, sur 130 cas d'ovariectomie bilatérale, trouve 8 cancers du corps ; l'âge moyen de l'ovariectomie était 43,7 ans et la découverte du cancer s'est faite en moyenne 10,6 ans après ; on peut discuter cette statistique ; quel était l'état de la muqueuse avant la castration : normale, atypique ou suspecte de dégénérer ? Un fait reste certain, la castration n'a pas entravé la naissance ou l'évolution du processus cancéreux.

G. VAN SMITH a rapporté 3 cas survenus 15, 17 et 30 ans après ovariectomie bilatérale (cité par ROY CAMILLE et SOUDET). GOLDRACH, cite 1 cancer de l'endomètre chez une femme de 62 ans, apparu 11 ans après cancer du sein guéri par Halstead + castration chirurgicale.

. Castration radiothérapique

D'autre part, il existe des cas de cancer survenus après castration radiothérapique : ZUSPAN cite un cancer du corps après irradiation (pour cancer du col) survenu à 62 ans, 13 années après l'application de radium et de rayons X, application ayant

entrainé elle-même la ménopause. D'autres auteurs ont cité des cancers du corps après castration radiothérapique en particulier COPELAND. Mais sa statistique porte sur des femmes dont l'état initial de l'endomètre était pathologique bien que non cancéreux ; l'irradiation elle-même est particulière puisqu'elle a consisté en radium intra-utérin ; il retient 290 cas complets et suivis à très long terme : il note de 1931 à 1957, la survenue de 24 cancers dont 6 cancers du corps chez des femmes de 36,1 ans moyenne (1 seul cas entre 50 et 60 ans).

BOUCCARA trouve 4 cas de castration radiothérapique sur 100 cancers.

Nous mêmes nous avons relevé le cas d'une femme de 71 ans castrée par rayons X à 48 ans pour fibrome.

- Commentaires

1.- La castration :

- est généralement totale lorsqu'elle est chirurgicale et bilatérale ; elle supprime :

  . fonction lutéale et follicules
  . et fonction oestrogénique (stroma) mais elle laisse persister la production d'oestrogènes par la surrénale.

- parfois incomplète, si elle est radiothérapique, les cellules jeunes, celles des follicules sont détruites en priorité car plus sensibles ; mais les cellules du stroma, productrices d'oestrogènes ne sont pas toujours totalement détruites ; le résultat peut n'être secondairement qu'anomalie de l'ovulation avec ou sans tarissement de l'oestrogeno-production .

2.- Dans les deux cas il y a aggravation ou au moins persistance d'un déséquilibre oestrogeno-lutéal, à l'avantage des oestrogènes ou de corps chimiques voisins.

III.- L'ETUDE DES RAPPORTS ENTRE LE CANCER DE L'ENDOMETRE ET L'ETAT MENOPAUSIQUE

Ce chapitre est à rapprocher du précédent.

1.- Age de la ménopause chez les cancéreuses (C. de l'endomètre)

a) Les faits

BOUCCARA MERGER (100 cas)

- âge du cancer 56 ans (50 % entre 50 et 60 ans)
- âge de la ménopause :
  - 47 % égal ou supérieur à 50 ans, 25 % inférieur à 50 ans
  - 28 % non ménopausée, dont 10 cas ayant entre 52 et 58 ans.

BROCK et TAIHLEFER, 85 % des cancers surviennent après la ménopause.

BOUTTSELIS (269 cas)

- ménopause : moyenne à 49 ans
- survenue du cancer : moyenne à 60 ans
  - 4,8 % âge inférieur à 40 ans
  - 84,5 % âge supérieur à 50 ans

CORSCADEN et GUSBERG :

- femmes cancéreuses, ménopause : 53 ans
- femmes saines, ménopause : 48 ans.

WALL et MASTROVITO (70 cas)

Ménopause après 50 ans, 37 %

GARNET : ménopause après 50 ans, 14 %

KOTTMEIER : ménopause (cancéreuses) 51,6 ans
femmes saines 48,7 ans

NOUS-MEMES : ménopause (cancéreuses) 51,8 ans
date de diagnostic du cancer, 61 ans :

- une femme était non ménopausée
- deux autres ont eu ménopause et cancer dans la même année.

b) Conclusions

1 - La ménopause est plus tardive chez les femmes porteuses de cancer du corps que chez les femmes saines.

2 - Le cancer de l'endomètre survient surtout dans les années qui suivent la ménopause.

3 - Le cancer de l'endomètre survient non exceptionnellement chez la femme jeune, âgée de moins de 40 ou 50 ans, parfois même non ménopausée.

c) Commentaires

1 - La ménopause tardive est le signe d'une hyperoestrogénie pour certains, ou au moins, d'une oestrogénie persistante ; en fait, il semble que cette hyperoestrogénie n'ait d'importance que parce qu'elle est relative, c'est-à-dire non contre-balancée par la "lutéo-production", et, en effet, on note souvent une irrégularité des cycles ; ces cycles sont fréquemment anovulatoires, durant la période qui précède la ménopause.

2 - La production d'oestrogènes pour d'autres ne serait pas spécialement favorable au développement du cancer : celui-ci survient, en effet, après la ménopause là où les oestrogènes diminuent parallèlement à l'activité grandissante de l'ovaire ; en fait, une production oestrogénique post-ménopausique extra-ovarienne persiste comme nous le verrons plus loin (chapitre surrénale).

3 - Ce qui semble important, c'est donc :

- le déséquilibre oestrogéno-lutéal, vrai ou relatif lorsqu'il est à l'avantage des oestrogènes,

- et en particulier, le déséquilibre prolongé, tel que le signalent les hémorragies anovulatoires persistantes cycliques (appelées alors règles, surtout chez la femme jeune ou âgée de moins de 50 ans) ou non cyclique (plus souvent appelées alors métrorragies, surtout chez la femme plus âgée) : signalons à ce propos, que sur 22 dossiers (dont un certain nombre n'ont pas les précisions voulues), nous retrouvons 5 cas où

il y a eu une période plus ou moins prolongée de mauvais fonctionnement ovulatoire. Ces troubles se traduisaient par ménométrorragies et cycles irréguliers.

Age	Durée de ce dysfonctionnement avant la ménopause	Intervalle entre la ménopause et le diagnostic de cancer
74	4 à 5 ans	20 ans
57	15 ans	12 ans
58	10 ans	2 ans
62	2 ans	9 ans

Un cas particulier : Une absence de règles a eu lieu pendant 5 ans, après Rayons X pour fibrome, ceci 20 ans avant la ménopause et 30 ans environ avant le diagnostic de cancer.

IV.- CANCER DE L'ENDOMETRE ET FONCTION LUTEALE OU PROGESTATIVE

A.- Hyperproduction lutéale et cancer de l'endomètre ne coexistent jamais

1°) Les lutéomes sont des tumeurs assez rares et de diagnostic histologique délicat.

- Biologiquement, il semble que le syndrome réalisé en général soit celui d'une virilisation, nous nous écartons donc de l'hyperfonctionnement lutéal. Rappelons que SELYE entend par lutéome, luteinome, lutéoblastome ou hypernéphrome, une "tumeur ovarienne à cellules lipidiques".

- Histologiquement, cette tumeur est faite de bandes ou d'ilôts de cellules vacuolisées larges, polyhédriques, chargées in vivo de lipides et de glycogène.

- Elles surviennent surtout chez la femme âgée et fréquemment après la ménopause ; elles s'accompagnent de signes de virilisation (pilosité accrue, barbe, clitoris augmenté de taille, aménorrhée, atrophie mammaire, gravité de la voix) ; chez la jeune fille, elle peut s'accompagner de signes de pseudopuberté

précoce ou de pseudo gravidité ; ces cas sont très rares et leur classification tout comme leur signification physiologique et his to-chimique est très difficile à concevoir. Ces tumeurs semblent surtout être androgéno productrices et non lutéino productrices ; elles sont très rares ; on ne peut rien conclure concernant notre étude.

2°) Citons le syndrome de GAINES et CEIST, ou syndrome de lutéinisation diffuse des ovaires avec masculinisation : il existe là hyperoestrogénie et hyperlutéinie associées ; mais ce syndrome est discuté et très rare ; l'absence de cancer dans les cas décrits n'a donc pas de valeur.

3°) En pratique, seule la grossesse réalise une hyperproduction lutéale, vraie, bien qu'elle soit contre-balancée par l'activité oestrogénique, elle aussi accrue.

- Il est évident que le cancer s'oppose à la coexistence d'une éventuelle grossesse par l'altération de la muqueuse qu'il entraîne.

- Mais il est remarquable qu'on ne retrouve pas (tout au moins ce n'est pas explicite) dans les publications que nous avons lues, de cancer endométrial survenant juste après la grossesse. HUGH et BARBER qui ont étudié le cancer gynécologique compliquant la grossesse ont recueilli 62 cas de cancer dont 1 cancer de l'endomètre, la patiente avait fait 2 avortements successifs ; elle fut curettée 6 mois après le 2ème avortement et le diagnostic de cancer fut alors porté. Mais aucun détail n'est précisé sur l'anatomie pathologique de la muqueuse curettée et de la pièce opératoire ; d'autre part, le cancer peut s'être développé à la faveur d'un dérèglement endocrinien dans les mois qui ont suivi l'avortement ; enfin ce n'est peut être pas l'anomalie de la muqueuse utérine qui a causé les avortements répétés mais là encore, un déséquilibre hormonal ; celui-ci peut d'ailleurs provoquer l'un et induire l'autre.

B.- Le deuxième point est aussi capital

C'est la constance statistique d'une stérilité au moins relative sinon absolue, chez les femmes porteuses de cancer de l'endomètre.

1°) Stérilité et cancer dans une population globale de cancers endométriaux

- WALL et MASTROVITO, sur 70 cas de cancers trouvent 24 % de nullipares

- BOUCCARA, sur 100 sujets, trouve 32 % de nullipares
  26 % de primipares
  18 % de secondipares
  12 % tertipares
  12 % de quartipares

- BOUTSELIS, sur 269 cas trouve 30 % nullipares
  65 % I et II pares

- GARNET compare 50 cancers et 50 témoins :

	nullipares	multipares	avortements
Témoins	9	36	5
Cancers	19	22	9

- Dans nos cas, nous relevons 22 % nullipares
  22 % primipares
  38 % secondipares
  16 % au-delà

- Il est à remarquer que GUSBERG rapporte des résultats différents certes, mais intéressants à comparer à propos de l'hyperplasie adénomateuse au cours de laquelle, selon lui, un cancer est susceptible de se développer dans 20 % des cas.

2°) Stérilité et cancer chez la femme jeune

Cet élément est très intéressant pour l'étude des rapports de la fonction lutéale et du cancer endométrial. Chez la jeune femme atteinte de cancer endométrial il y a souvent stérilité : nous avons nous-mêmes, le cas d'une femme de 30 ans, mariée sans enfants ; il est fréquent de pouvoir démontrer (en particulier, du point de vue histologique) qu'il y a dans ce cas un passé de

mauvais fonctionnement ovulatoire (ce qui équivaut grossièrement à un hypofonctionnement lutéal).

SPEERT, en 1948, trouvait 12 cas de cancer de l'endomètre survenant chez des femmes de moins de 41 ans, sur un ensemble de 255 cas, soit 4,6 %. En 1949, il en découvrait deux nouveaux cas, soit 5 % : parmi ces femmes jeunes, au point de vue clinique 57 % n'ont jamais eu d'enfants (et 41 % sont des nulligestes). Lorsqu'il y a eu grossesses, celles-ci sont survenues 14 à 18 ans avant le diagnostic de cancer ; au point de vue histologique, les ovaires étaient 8 fois kystiques, 1 fois cléreux, 1 fois hyalins, 2 fois ils étaient porteurs de corps jaunes récents et il y avait 1 cas d'hyperplasie thécale : deux traits généraux étaient retrouvés : l'absence de preuve histologique d'ovulation récente réelle et la présence d'une enveloppe fibreuse épaisse et résistante.

L'endomètre était 5 fois hyperplasique et jamais sécrétoire : le col présentait 5 fois une métaplasie avec épidermisation, des glandes cervicales, d'autres cas étaient impossibles à examiner (ovaire non enlevé, envahi ou soumis à des radiations).

WARREN, en 1957, rapporte le cas d'un cancer découvert chez une femme de 25 ans lors d'examens pratiqués pour stérilité.

3°) Syndrome de Stein et Leventhal et cancer de l'endomètre

Rappelons rapidement les caractéristiques de ce syndrome.

Clinique : survenue entre 18 et 35 ans : aménorrhée ou spanioménorrhée, stérilité, obésité, hirsutisme. Pas le troubles évidents dans l'excrétion urinaire des oestrogènes et des gonadotrophines - 17 cétostéroïdes pas ou peu élevés, pregnandiol bas.

Dans l'ensemble il existe des signes d'activité oestrogénique basse ou normale et une activité progestative nulle ou diminuée ou anovulation. Les épreuves d'explorations dynamiques ovariennes permettent parfois de mettre en évidence une hyperandrogénie d'origine ovarienne : le traitement médical est inefficace. La résection cunéiforme des ovaires donne au contraire de bons résultats.

L'anatomopathologie, d'après RICHARD, JACKSON, MALCOLM et DOCHERTY, montre :

Macroscopiquement des ovaires augmentés de poids et de taille, opalescents, porcelainés : à la coupe une coque résistante épaisse ; sous celles-ci une zone occupée par des petits kystes remplis de liquide clair, sans corps jaune ; les zones sous corticale et médullaire sont plutôt fibreuses ; l'utérus est normal, l'endomètre souvent épaissi.

Microscopiquement sous l'épithélium germinatif, il y a une couche fibreuse ou hyaline : au dessous, entre les kystes folliculaires on trouve des follicules primordiaux. Aucun n'a la taille suffisante pour être évacué. Le revêtement interne est composé de granulosa fréquemment diminuée d'épaisseur. Autour des follicules immatures, il existe une prolifération remarquable de la thèque interne.

RICHARD et coll. en 1957, ont publié 43 cas de STEIN et LEVENTHAL comportant : 16 cancers corporéaux chez des femmes de 27 à 48 ans (12 adénocarcinomes, 3 adéno acanthomes, 1 adénocarcinome avec métaplasie osseuse). Au point de vue histologique, ils remarquent par rapport aux sujets non porteurs de cancer, que les ovaires sont plus polykystiques, les kystes de plus grande taille, les follicules primordiaux en nombre plus réduits : 4 fois, les couples hilaires ont reconnu une hyperplasie des cellules de Leydig.

WILLIAM et coll., en 1960, publient 1 cas de STEIN et LENVENTHAL associé à un cancer endométrial chez une femme de 21 ans, mariée sans enfant ; ils revoient la littérature et trouvent entre 1949 et 1959, 29 cas d'une telle association ; ils notent la grande fréquence du syndrome de STEIN et LEVENTHAL chez la femme jeune porteuse de cancer de l'endomètre :

Age		Nombre de cas	% avec S. et L.
COCKERTY	40	36	19 %
SPEERT	40	14	21 %
SOMMERS	36	16	25 %

A l'opposé, Raymond KAUFMAN et coll. étudient l'endomètre, avant et après résection cunéiforme pour Stein et Leventhal dans 17 cas ; cliniquement, biologiquement et à l'histologie, ces syndromes de Stein et Leventhal étaient typiques ; la muqueuse était :

	Avant	Après
Atrophique	3	
Secrétoire	0	10
Hyperplasique ou proliférative	14	4 3 fois elle était de type "mixte".

Commentaires : cette fréquence particulière du cancer du corps pourrait être imputée aussi bien à l'anovulation et ses composantes hormonales, qu'à l'hyperandrogénie ; cependant, le fait qui semble important est là encore, le déséquilibre oestrogéno-luteal.

C.- Cancer de l'endomètre et progestatifs d'origine exogène

- KISTNER fut le premier à décrire, en 1959, les effets des progestatifs sur le cancer de l'endomètre et l'hyperplasie endométriale ; en tout 7 cas furent traités par progestatifs de synthèse de 24 à 80 jours avant curettage ou hystérectomie ; dans les 4 hyperplasies l'endomètre présente un aspect progestatif et sécrétoire avec réaction déciduale plus ou moins nette. Les deux cas de cancers in situ présentaient respectivement l'aspect suivant : le 1er ni anaplasie ni carcinome in situ, réaction déciduale marquée et glandes de type sécrétoire ; le 2ème : pas d'évidence de cancer in situ, réaction pseudo déciduale du col, réaction déciduale de l'endomètre ; le cancer invasif (mais un anatomo-pathologiste discutait une hyperplasie atypique) s'est transformé en épithélium sécrétoire atypique sans évidence de malignité ; environ 1 an après, naissance d'un enfant à terme.

- KELLEY, en 1961, cite 21 cas de récidives de cancers de l'endomètre diagnostiqués histologiquement et traités par hystérectomies, radiothérapie ou l'association des 2. Il leur administre divers progestatifs de synthèse à des doses de 180 à 1000 mg par semaine pendant 1 à 6 mois ; les résultats sont les suivants :

  . amélioration subjective dans de nombreux cas
  . amélioration objective dans 6 cas : dans 5 cas, régression radiologique spectaculaire des m étastases pulmonaires, et, dans 1 cas, en outre, on note une régression locale de la lésion pelvienne (vaginale) ; une des malades survit 6 ans après ce traitement.

- A l'hôpital Paul Brousse, E. AUBERY, J.L. CAMUS, A. MONSAINGEON et C. CHOMETTE, suivant cet exemple en 1961 traitent une malade dont voici l'histoire :

  Madame G... 63 ans

  . hystérectomie élargie pour adénocarcinome de l'endomètre en janvier 1959

  . antécédents :

    - en 1923 (28 ans) rayons X pour fibrome utérin, suivis d'aménorrhée pendant 5 ans
    - en 1928, reprise des règles
    - 1931, grossesse menée à terme
    - 1944 ménopause (52 ans)

  . septembre 1961, récidive vaginale sous forme d'un nodule bourgeonnant de 3 cm de diamètre sur la cicatrice ancienne, et accompagné de métrorragies ; l'extension locale est assez importante comme le montrent T.V. et T.R. Le traitement chirurgical et le traitement par les irradiations semblent peu satisfaisants ; un traitement hormonal est mis en oeuvre :

    - 26 octobre 1961, début du traitement : 750 mg de caproate d'hydroxyprogestérone par semaine
    - l'évolution est très favorable :
      = 15 premiers jours : diminution de taille ; arrêt des métrorragies

= 21 ème jour : diamètre ramené à 1 cm ; lésions lisses ; les frottis plus pauvres en cellules néoplasiques restent atrophiques

= 2 mois 1/2 : simple relief à peine perceptible au toucher ; frottis positifs et atrophiques

- 11 janvier 1962 : colpectomie des 2/3 supérieurs du vagin par voie basse ; G. CHOMETTE trouve un nodule vaginal purement cicatriciel fibreux sans trace de tumeur ; la cicatrice vaginale d'hystérectomie est scléreuse et comporte une ou deux formations tubulaires microkystiques à bordure basophile avec quelques mitoses clairsemées (le diagnostic est difficile avec une endométriose sur cicatrice).

- Depuis la malade est suivie par des examens cliniques répétés et des frottis ; elle semble bien guérie ; il n'y a aucun signe de récidive.

Là encore, diverses hypothèses sont possibles pour expliquer cette observation sans donner la solution théorique, il semble qu'en pratique, le fait le plus important soit celui-ci :

Cette malade bien que castrée, était imprégnée par les oestrogènes d'origine extra-ovarienne ; elle avait un déséquilibre oestrogéno lutéal, à l'évidence à l'avantage des oestrogènes (bien que les F.V. se soient révélés atrophiques) ; l'administration de progestatifs a rétabli l'équilibre, comme peut le rétablir la résection cunéiforme des ovaires de Stein et Leventhal lorsqu'elle entraine l'ovulation.

II.- CANCER DE L'ENDOMETRE ET SURRENALES

Après la ménopause, l'organisme féminin est encore imprégné par les oestrogènes ; c'est ce qu'ont montré différents auteurs ; ALBEAUX FERNET, MAZABRAUD et J. ROBERT, tout comme VARANGOT ont montré l'existence de F.V. oestrogéniques après la ménopause. Les dosages biologiques (CARCATZOULIS) chez 270 femmes castrées chirurgicalement ou par rayons X montrent que toutes les femmes castrées sauf 2,7 % excrètent des oestrogènes ; la majorité des femmes castrées excrète 1/3 de la quantité d'oestrogènes des femmes réglées tout comme les femmes ménopausées ; l'oestriol représente plus de la moitié de la quantité excrétée. On a constaté aussi qu'après castration, il y a parfois une petite poussée oestrogénique qui serait dûe, pour certains, au "stress opératoire".

GOLDRACH a publié les résultats suivants chez une malade de 62 ans opérée d'un cancer du sein (HALSTED) et castrée depuis 11 ans. C'est au bout de ce délai qu'un autre cancer (cancer du corps utérin) était découvert et qu'on pratiquait les dosages suivants :

17 Céto = 2,6 mg par 24 h
Oestriol = 4 par 24 h
Oestrone = 1 par 24 h
Oestradiol = 1 par 24 h.

Ces chiffres sont peu élevés certes mais ils montrent que la castration n'a pas annulé totalement l'excrétion oestrogénique. Nous avons vu les résultats

de Bret ; 3 de ses malades étaient ménopausées ; or, elles excrétaient respectivement 185, 280 et 420 γ de phénolstéroïdes par 24 h. Ainsi l'imprégnation oestrogénique post-ménopausique, pour une part, est due au fonctionnement ovarien comme le montrent les dosages de ROUX, MARCHALL et LOUBATIERES, chez des femmes ménopausées porteuses de cancers de l'endomètre (dosages avant et après hystérectomie totale + castration).

Age	Oestrone avant 24 heures	Oestrone après 24 heures
54	3.250	110
63	235	145
54	418	550

On sait qu'au delà de 150 à 200 γ par 24 h., il y a hyperfolliculinite nette ; le taux normal après la ménopause est inférieur ou égal à 80 γ par 24 h.

ROUX, MARCHALL et LOUVATIERES ont d'ailleurs dosé les phénolstéroïdes chez 12 femmes saines ménopausées ; ils trouvent des quantités allant de simples traces à 195 γ par 24 h.

Les oestrogènes post-ménopausiques ne sont pas en totalité d'origine ovarienne ; ils peuvent être surrénaliens. On sait que la réticulée synthétise des stéroïdes sexuels ; l'administration d'A.C.T.H. entraîne (JAYLE et DECOURT) une élévation des phénolstéroïdes excrétés ; la chromatographie a prouvé l'excrétion des stéroïdes de type oestrogénique en provenance de la surrénale après la ménopause. On peut aussi penser d'après les expériences de MARTINEZ et BITTNER, que la surrénalectomie doit compléter l'ovariectomie pour diminuer l'action favorisante des oestrogènes sur la croissance de certains cancers dont le cancer de l'endomètre.

III.- CANCER DE L'ENDOMETRE ET FONCTIONNEMENT DIENCEPHALO-HYPOPHYSAIRE

I.- LES FAITS CONCERNANT L'ANTE HYPOPHYSE ET LEURS COMMENTAIRES

1°) Cancer de l'endomètre et tumeurs hypophysaires

John WALL et coll. sur 70 cas de cancer de l'endomètre signalent 2 adénomes chromophobes de l'hypophyse dont l'un a pu être autopsié, et, où on a trouvé outre les 2 lésions tumorales (hypophysaire et utérine) initiales un adénome surrénalien (il y avait un syndrome de Cusching) une nécrose pancréatique (il existait un diabète important) et des métastases hépatiques de l'adénocarcinome.

2°) Cancer de l'endomètre et hormones anté hypophysaires

On sait que l'anté-hypophyse favorise par la somathormone et ses stimulines, la croissance des tissus,dont les tissus cancéreux ; on sait aussi que l'hypophysectomie expérimentale ou thérapeutique la freine (LACCASSAGNE, SELYE et COLLIP, LOEB et KIRTZ) ; l'étude des stimulines hypophysaires et de leur rapport avec le cancer du corps a été diversement conduite et interprétée :

- F.S.H. : BRET dose la F.S.H. chez 4 malades atteintes de cancer ; il trouve de 10 à 60 unités souris ; KELLEY traite un cancer récidivé par les progestatifs de synthèse, il ne trouve pas de suppression de F.S.H. contrairement à ce qu'il pensait.

GOLDRACH trouve plus de 60 unités souris par 24 h. chez sa malade atteinte de cancer corporéal et castrée depuis 11 ans pour un cancer du sein : ce taux est normal après castration.

- L.H. : SHERMAN et coll. ont dosé la L.H. chez 31 sujets atteints de cancer du corps et chez 31 sujets témoins ; le dosage est basé sur la réponse prostatique pondérale du rat hypophysectomisé auquel on administre des prélèvements d'urines à étudier ; chez les sujets cancéreux SHERMAN trouve 100 % d'élévation de L.H. ; le traitement fut 2 fois radiothérapique : L.H. reste élevée ; il fut 12 fois chirurgical (castration bilatérale) : L.H. redevient normale après la thérapeutique.

Commentaires :

Si on admet la possibilité d'une intervention diencéphalo hypophysaire dans l'étiologie du cancer de l'endomètre d'après ces résultats, l'hypophyse agit probablement par des mécanismes complexes ; mais nous sommes réduits ici à des hypothèses :

1 - L'hormone de croissance :

- La somathormone favorise la croissance de tous les tissus, en particulier, celle des tissus jeunes ; le cancer de l'endomètre entre autre, pourrait ainsi être stimulé.

- D'autre part, l'action de cette hormone dite diabètogène explique peut-être les troubles de la glucorégulation.

Y aurait-il aussi un rapport avec l'obésité ? Il est possible que des troubles de l'hormono-régulation d'origine diencéphalo-hypophysaire participent au processus carcinogénétique.

2 - Les stimulines hypophysaires: concernant F.S.H., les dosages montrent peu de résultats caractéristiques ; les élévations parfois rencontrées peuvent être le fait de la ménopause ou d'une pré-ménopause.

A l'opposé, si l'on en croit SHERMAN, l'élévation de L.H. est constante ; et les taux redeviennent normaux lorsque le traitement a comporté une castration chirurgicale ; mais le dosage

biologique est délicat à pratiquer.

D'autre part, l'interprétation de cette élévation est difficile :

- Elle est probablement le témoin d'un hypofonctionnement lutéal d'une "dysovulation" ou même d'une anovulation ; mais comment expliquer le retour à un taux normal après castration, c'est-à-dire après la disparition de l'organe cible porteur ou non de corps jaune.

- SHERMAN, pense que L.H. est déviée et captée alors par l'organe cible quiescent que représentent les ilôts hilaires de cellules de Leydig ; ces cellules seraient alors stimulées et s'hypertrophieraient ; elles produiraient ainsi des hormones inductrices du cancer de l'endomètre.

II.- CANCER CORPOREAL

- Les faits

C'est arbitrairement que nous avons étudié ce problème ici : il est certain que de très nombreux diabètes, états para-diabètiques et obésités n'ont rien à voir avec l'hypophyse ou le diencéphale.

. L'obésité est fréquente certes, à l'âge moyen du cancer ; elle semble encore plus marquée lorsque celui-ci est présent :

BOUTSELIS, trouve 64 % d'obésité
RANDALL et GODDART (cités par SERMENT) : 58 %
WALL et MASTROVITO : 20 %
GARNET : plus de 50 % (témoins 1/3 des cas)
BOUCCARA : 7 %
KOTTMEIRR : 43 %

Nous-mêmes nous trouvons 6 cas de 72 kgs et plus(sur 11) ; le poids moyen est de 67 kgs.

. Le diabète a aussi une fréquence d'association variable avec les auteurs, mais dans l'ensemble, cette fréquence est assez élevée.

WALL et MASTROVITO : diabète vrai 3 %, troubles de la glycorégulation 10 %.

WAY BOURNE et RANDALL (cités par SERMENT) trouvent respectivement 29 %, 10,5 %, 6,9 %.

WANDER (483 cas) 5,6 %.

GARNET : 1/5 des témoins ont une courbe d'exploration de type diabétique contre 1/2 chez les femmes cancéreuses.

SHEFFEY (127 cas) : 16,9 %

GLICKSMAN : 64 % de courbes anormales alors que pour l'ensemble des cancers, le chiffre correspondant est 36,7 %.

Nous-mêmes sur 8 dosages de la glycémie, nous avons 5 cas à 1 g $^{0}/_{00}$, 2 cas entre 1,10 g et 1,20 g, 1 cas de diabète vrai traité (1,25 g à 2,28 g).

- Commentaires et conclusions

Le pourcentage de diabètiques et d'obèses bien que les chiffres diffèrent selon les statistiques est peut-être plus élevé que dans une population normale ; on peut voir là une manifestation diencéphalo-hypophysaire ; mais alors quel serait l'éventuel rapport avec la carcinogénèse endométriale ?

On peut y voir aussi une preuve de la rétention des stéroïdes et en particulier des oestrogènes par les tissus riches en graisse comme cela a été démontré par injections puis par prélèvements sous-cutanés et dosages : Y aurait-il là un moyen fortuit d'imprégnation exagérée et constante de l'ensemble de l'organisme par les oestrogènes redistribués à partir des "tissus pièges" ?

IV.- CANCER DE L'ENDOMETRE ET FONCTIONNEMENT HEPATIQUE

Peu d'études valables ont été faites.

SPEERT signale 4 cirrhoses sur 12 cancers de l'endomètre où il a pu étudier le foie. Ce chiffre est très élevé et ne permet pas de conclure à lui seul. Cependant, il est admis qu'un mauvais fonctionnement hépatique favoriserait une meilleure activité carcino-génétique de certains produits en particulier des stéroïdes ; le foie, en effet, dégrade les oestrogènes comme le montrent diverses expériences (incubation de broyats de foie, perfusions de systèmes coeur-poumons avec ou sans foie, hépatectomies partielles chez l'animal).

Il a ainsi été proposé de dériver les stéroïdes surrénaliens par le système porte (surrénalectomie et inclusion d'une des 2 surrénales dans la rate).

Ces données ne sont pas spécifiques au cancer endométrial ; elles ont moins d'intérêt ici.

CONCLUSIONS CRITIQUES

CONCERNANT LES FACTEURS ETIOLOGIQUES ETUDIES

1.- Imprégnation oestrogénique excessive

1°) Il est possible qu'un excès d'oestrogènes qu'il soit exo ou endogène - favorise la survenue de cancers de l'endomètre surtout lorsque cette hyper-oestrogénie n'est pas contre-balancée par les progestatifs ;

2°) Mais on peut formuler des réserves à propos de certains arguments :

- l'expérimentation animale n'est pas uniformément concluante
- la thérapeutique oestrogénique incriminée a des modalités très inconstantes et des effets irréguliers
- On observe des cancers chez des femmes antérieurement ovariectomisées
- La production oestrogénique est certainement diminuée chez la femme ménopausée, c'est-à-dire chez celle qui est le plus souvent atteinte.

2.- Défaut de progestatifs (ou d'ovulation)

1°) Le cancer endométrial survient surtout :

- chez les femmes peu fertiles
- ou chez celles qui ont eu (au moins transitoirement) un trouble ou une absence d'ovulation.

2°) Les essais récents de traitement de cancer de l'endomètre par les progestatifs ont démontré dans certains cas leur action anti-cancéreuse.

3°) Les autres facteurs endocriniens qui semblent avoir un rapport avec le cancer de l'endomètre sont surtout diencéphalo-hypophysaires.

ESSAI DE SYNTHESE THEORIQUE

1.- Un schéma endocrinien apparemment logique peut impliquer :

- les pr oducteurs hormonaux hyper-actifs (les ovaires ou le thérapeute !) ou déficients (corps jaune)
- un organe cible (l'endomètre)
- et les étapes intermédiaires variées (en particulier hypophysaires) d'un circuit où les principes de l'action en retour et de la consommation hormonale périphérique seraient appliqués et conduiraient à la carcinogénèse de la cible.

2.- Le mécanisme biochimique reste difficile à schématiser et hypothétique.

- Les oestrogènes et les progestatifs agissent-ils
  - localement ou à distance
  - eux-mêmes ou par des métabolites secondaires
- Ces métabolites sont-ils responsables d'une carcinogénèse métabolique d'origine
  - quantitative ? structure biochimique normale (exagérée ou non contre-balancée).
  - qualitative ? structure moléculaire habituellement absente dans un organisme normal (exemple anomalies enzymatiques et leurs productions dans le Stein et Leventhal).

ESSAI DE SYNTHESE PRATIQUE

Le cancer de l'endomètre semble lié à une série de facteurs hormonaux intriqués dont la résultante exacte nous échappe.

1.- Certains facteurs sont favorisants :

- le déséquilibre oestrogéno-lutéal semble important
  - lorsque l'avantage est aux oestrogènes
  - lorsqu'il est prolongé
  - lorsqu'il survient sur un endomètre déjà altéré depuis longtemps
- les modifications diencéphalo hypophysaires semblent susceptibles d'accentuer ou d'accompagner ce déséquilibre.

Conclusions : une notion nouvelle et importante apparait la carcinogénèse n'est pas toujours liée :

- à une production "en plus"
- mais parfois à un déséquilibre
- et même à une production "en moins" (progestatifs)

2.- Application thérapeutique

- préventive : rééquilibration hormonale par traitement :
  - médical substitutif (progestatifs) ou stimulant et régulateur de l'ovulation
  - chirurgical : résection cunéiforme du syndrome de Stein et Leventhal

- curative

  • chirurgie et moyens physiques
  • sans oublier l'adjuvant qui nous semble essentiel surtout lorsqu'il y a récidive métastatique ; les progestatifs.

CONCLUSIONS

Cette étude nous a permis de montrer nous semble-t-il, que le cancer de l'endomètre se développe surtout chez les femmes qui sont soumises à un déséquilibre oestrogéno-lutéal.

Ce déséquilibre paraît favoriser la cancérisation de l'endomètre lorsque l'avantage est aux oestrogènes et qu'il survient sur une muqueuse précédemment altérée ; cette étude montre aussi l'intérêt d'une rééquilibration hormonale ; elle pourrait avoir un intérêt préventif ; en fait cette rééquilibration n'a pas d'autre prétention que celle d'un adjuvant à un traitement chirurgical ou physiothérapique (surtout en cas de récidives) ; elle peut se faire surtout par l'administration de progestatifs ou de stimulants de l'ovulation.

Vu, le Président de Thèse

Professeur DEPARIS

Vu, le Doyen de la Faculté

Professeur G. CORDIER

Vu et Permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

- ANTOINE T.

E.M.C. (Gynécologie), 620 130

- AUBENY E., CAMUS J.L., MONSAINGEON A., CHOMETTE G.

Presse Méd. 1963, 71, 49, 2 368

- BAKER J., STIZUNG, ZENTRALBL

Gynak. 1904, 28, 735

- BONNEAU H., MARTIN, LAVAL

Bull. Fed. Soc. Gyn. Obst. 1953, 5, 3, 377

- BOUCCARA

Thèse, Paris, 1962

- BOUTSELIS J.G., BAIR J.R. coll.

Am. J. Obst. Gyn. 1963, 85, 994

- BRET A.J., BARDIAUX M., MOLLINIER

Rev. Fr. Gyn. Obst. 1955, 194

- BROCK P., TAILHEFER A., SAKKA, AMINI

Gyn. Obst. 54, 1955, 125

- CARCATZOULIS

Presse Méd. 1961, 47, 69, 2063

- CIANFRANI

Am. J. Obst. Gyn. 1955, 69, 1, 64

- CORSCADEN J.A., GUSBERG S.B.

Am. J. Obst. Gyn. 1947, 53, 3, 419

- CYRIL C., MARCUS

Am. J. Obst. Gyn. 1961, 82, 2, 408

- DECOURT J., JAYLE M.F., CREPEY O., JUDAS O.

Ann. Endocr. 1951, 12, 5, 719

- DOCKERTY M., CARTY Mc.

Am. J. Obstr. Gyn. 1940, 39, 434

- EMGE L.A.

Obst. et Gyn. 1953, 1, 511

- ENGLE E.T., SMITH P.E.

Anat. Record, 1935, 61, 471

- FREMONT, SMITH M.

J.A.M.A. 1946, 131, 805

- FUNK, BRENTANO P., ROBERT H.

Gyn. Obst. 1948, 47, 5

- GARNET I.D.

J. Obst. Gyn. 1958, 76, 1, 11

- GLISKSMAN A.S., RAWXON R.W.

Cancer, 1956, 9, 1127

- GOLDRACH

Comptes Rendus de la Soc. Fr. Gyn. Avril 1962, 4, 233

- GREENE J.W.

Am. J. Obst. Gyn. 1957, 71

- GREENE J.W.

Am. J. Obst. Gyn. 1961, 81, 1, 272

- GUSBERG S.B.

Am. J. Obst. Gyn. 1947, 54, 905

- GUSBERG S.B.

Am. J. Obst. Gyn. 1947, 68, 6, 1472

- HERTIG A.T., SOMMERS S.C.

Cancer 1949, 2, 946

- HERTIG A.T. (cité par MEIGS)

N. England J. Med. 1945, 11, 233

- HELD E.

Gyn. Obst. 1958, 57, 41

- HODGSON J.E., DOCKERTY M.B., MUSSEY R.D.

Surg. Gyn. Obst. 1945, 81, 631

- HUGH R.K., BARBER, BRUNSCHWIG

Am. J. Obst. Gyn. 1963, 85, 2, 156

- INGRAM J.M., NOVAK E.

Am. J. Obst. Gyn. 1951, 61, 774

- JACKSON H.L., DOCKERTY N.B.

Am. J. Obst. Gyn. 1957, 73, 161

- JOHNSON W.O., HAYNES D.H.

Am. J. Obst. Gyn. 1, 335

- JOHNSON R.W., RODDICK J.W., J.R.

Am. J. Obst. Gyn. 1961, 81, 2, 268

- JONES H.O., BREWER J.L.

Am. J. Obst. Gyn. 1941, 42, 207

- KAUFMAN R., ABBOTT J.P., WALL J.A.

Am. J. Obst. Gyn. 1959, 77, 6, 1275

- KAY Mc

Progressin Gynecology, 3,
(Meigs J.V., STURGIS S.H.)

- KELLEY R.

New Engl. J. Mrd. 1961, février, 216

- KIRSTNER R.W.

Cancer, 1959, 12, 1106

- KOTTMEIER H.L.

Am. J. Obst. Gyn. 1959, 78, 5, 1127

- KUCERA

Zentralbatt Gynak, mars, 1957, 792, 347

- KURTH G., FRACHTMAN

Am. J. Obst. Gyn. 1961, 81, 1 779

- LACASSAGNE A.

C.R., Acad. Sc. 1932, 195, 630

- LACASSAGNE A.

C.R., Soc. Biol. 1936, 121, 822 et 607

- LACASSAGNE A.

C.R. Soc. Biol. 1939, 129, 641

- LARSON J.A.

Obst. Gyn. 1954, 3, 551

- LEVY, SOLAL E., MORIN P.

Revue Fr. de Gyn. et Obst. mai 1945, 5

- LOEB L., KIRTZ

Am. J. Cancer, 1939, 36, 56

- MARTINEZ C., BITTNER J.

Proc. Soc. Exp. Biol. Med., mai 1954, 86, 92

- MAYER M.

Gyn. Obst. 1955, 54, 452

- MOLLINIER J.P.

Thèse Paris, 1956

- MESSNER W.A., SHELDON C., SOMMERS et coll.

Cancer, 1957, 10, 500

- NETTER, LAMBERT, GORINS

- NOVAK E.R., MOHLER

Am. J. Obst. Gyn., 1953, 65, 1099

- NOVAK E.R., RUTLEDGE F.

Am. J. Obst. Gyn. 1948, 55, 46

- PALMER J.P.

Am. J. Obst. Gyn. 1949, 58, 457

- PEEL J.H.

Am. J. Obst. Gyn. 1956, 71, 718

- PUNDEL J.P.

Gyn. Prat. 1952, 3, 4, 237

- RICHARD L., JACKSON, MALCOM, DOCKERTY

Am. J. Obst. Gyn. 1957, 73, 161

- ROUCHY R., LAMOTTE H.

Rev. Fr. Gyn. Obst. 1955, 50, 85

- ROUX G., MARCHALL G., LOUBATIERES R.

Montpellier Chir., 1953, 4, 27

- ROY, CAMILLE R., SONDET P.

Presse Med. 1956, 64, 76, 1751

- SCHRODER R.

Zentralbl Gynak. 1922, 46, 195

- SCHRODER R.

Am. J. Obst. Gyn. 1954, 60, 294

- SELYE H.

Encyclopédie d'Endocrinologie Section 4 ovaire, 7, (RICHARDSON, Canada 1946)

- SERMENT H. et coll.

Rev. Fr. Gyn. Obst. Oct. 1962, 10

- SHEFFEY L.C.

Am. J. Obst. Gyn. 1937, 34, 1006

- SHERMAN

Am. J. Obst. Gyn. Brit. Emp. 1955, 62, 233

- SMITH G. Van

New Engl. J. Med . 1941, 225, 608

- SMITH G. Van

New Engl. J. Med. 1942, 226, 364

- SOMMERS S.C., MESSNER W.A.

Cancer, 1957, 10, 516

- SPEERT H.

Cancer, 1948, 1, 584

- SPEERT H.

Mars 1949, 883, 332

- STORH G.

Am. J. Obst. Gyn. 1942, 43, 486

- TAYLOR H.C.

Am. J. Obst. Gyn., 1932, 23, 332

- WALL J.A., MASKOVITO R.

1957, 74, 866

- VANDER J.B.

Am. J. Obst. Gyn., 1959, 77, 2, 243

- VARANGOT

Thèse, Paris, 1937

- VARANGOT

Gyn. Obst. 1954, 53, 2, 154

- WARREN M.

Am. J. Obst. Gyn. 1957, 74, 2, 434

- WILLIAMS C.

Am. J. Obst. Gyn. 1960, 80, 2, 632

- WOLL E., HERTIG A.T., SMITH G., JOHNSON L.

Am. J. Obst. Gyn. 1948, 56, 617

- ZUSPAN F.P.

Am. J. Obst. Gyn. 1955, 69, 1, 59

EDITIONS A.G.E.M.P.
8 RUE DANTE
- PARIS V° -
ODÉ 58-90